



PRIX DU MÉDICAMENT

Analyse, positionnement et propositions de MdM

Février 2017

Résumé	1
Une situation de rupture	5
A situation de rupture, action de rupture	10
De nouvelles règles pour le marché du médicament	14
Les propositions de MdM	16

Contacts :

Olivier Maguet, responsable de la mission « Prix du médicament et systèmes de santé »

01 44 92 14 01 – 0 663 927 600

olivier.maguet@medecinsdumonde.net

Dr Marie-Dominique Pauti, médecin coordinatrice des actions de prévention, dépistage et accès aux soins VIH/hépatites/IST

01 44 92 13 79

marie-dominique.pauti@medecinsdumonde.net

ce brevet indu qu'il a pu négocier avec les Etats ces prix exorbitants¹.

Une situation de rupture

En 2014 ont été mis sur le marché de nouveaux médicaments contre le virus de l'hépatite C, les antiviraux à action directe (AAD) – et plus spécifiquement le premier d'entre eux, le sofosbuvir commercialisé en France dès novembre 2014 par l'industriel Gilead sous le nom de marque Sovaldi®. Les AAD ont non seulement consacré une révolution thérapeutique dans la prise en charge des malades, mais ils ont aussi révélé une rupture dans l'écosystème du médicament dans les pays du Nord.

- **Une rupture de prix** : les prix demandés par les industriels pour les AAD atteignent des niveaux exorbitants que les pays jusqu'ici considérés comme riches ne peuvent pas absorber.
- **Une rupture d'accès** : parce que ces prix exorbitants génèrent des barrières financières, la France comme la quasi-totalité des pays de l'OCDE a restreint l'accès aux AAD.
- **Une rupture de logique économique** : une commission d'enquête du Sénat américain a démontré que l'unique critère utilisé par l'industriel pour définir le prix demandé pour le Sovaldi® était la recherche de la capacité maximale des Etats à payer.
- **Une rupture dans le respect des règles de la brevetabilité** : comme l'a démontré l'action en justice de MdM contre le brevet du Sovaldi®, l'industriel n'a pas respecté les règles et a obtenu une protection juridique qu'il ne méritait pas ; or c'est en s'appuyant sur le monopole créé par

Au-delà de la situation singulière de l'hépatite C, ce sont les règles de la fixation des prix des médicaments innovants qui sont aujourd'hui en jeu. Le Sovaldi® et les AAD contre l'hépatite C révèlent un changement de modèle et d'échelle qui met en danger les principes fondateurs de solidarité et d'universalité de l'assurance-maladie tels que définis par l'article L.111-2-1 du Code de la sécurité sociale. Alors que, avec 200 000 personnes infectées par l'hépatite C en France, notre pays n'a pas pu répondre aux besoins de tous les malades pour des raisons financières, comment le fera-t-il pour les malades du cancer, bien plus nombreux avec près de 400 000 nouveaux de cas par an ? Car malheureusement, la logique révélée par la mise sur le marché des AAD semble être la même pour les nouveaux médicaments en oncologie.

Aujourd'hui, les difficultés d'accès aux soins ne relèvent plus uniquement des barrières légales, administratives et sociales qui pèsent sur les plus vulnérables d'entre nous – ce qui justifie la mission sociale historique de MdM – mais aussi, à terme, des barrières financières d'accès aux médicaments innovants pour l'ensemble des assurés sociaux. Voilà pourquoi, dans son combat en faveur d'une société protectrice de la santé, MdM intègre aujourd'hui la question du prix des médicaments.

¹ Décisions de la division opposition de l'Office européen des Brevets les 4 et 5 octobre 2016 qui a retiré la formule stéréochimique du sofosbuvir de la protection accordée par le brevet. Là aussi c'est une rupture, car c'était la première fois qu'une pratique ancienne de la société civile au sud (oppositions aux brevets des ARV VIH) était introduite au Nord.

A situation de rupture, action de rupture

Le combat de MdM est doublement motivé : répondre immédiatement aux obstacles à l'accès aux traitements pour les malades de l'hépatite C en France tout en proposant des solutions préservant l'équilibre des comptes sociaux ; ce faisant, donner un signal politique fort démontrant la volonté de l'Etat de faire pleinement appliquer les règles du marché des produits de santé et de les modifier si nécessaire. Le marché des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux est atypique, et ce pour deux raisons. Une raison évidente dans la mesure où les médicaments ne sont pas des biens de consommation courante ; c'est pour cela que des règles encadrent la sécurité et la qualité de ces produits nécessaires pour protéger la santé des populations (qui, rappelons-le, est une mission régalienne définie par l'alinéa 11 du Préambule de la Constitution). Seconde raison : la solvabilité de ce marché est essentiellement assurée par la ressource publique, alimentée par la cotisation sociale et par l'impôt. Il est dès lors naturel que l'Etat et ses organismes payeurs fixent des règles pour le prix du médicament.

C'est en ce sens que l'Etat est un *régulateur*, l'un des deux acteurs clés du marché des médicaments conjointement avec le producteur (les industriels). L'action de MdM vise avant tout le régulateur pour mieux mettre en tension les deux acteurs du marché.

Dans le cas de l'hépatite C, l'action du régulateur n'a pas été suffisante pour permettre un réel accès universel aux AAD à des niveaux de prix soutenables pour l'Assurance-maladie. Or, le régulateur se refuse toujours à utiliser la règle la plus forte que lui seul a à sa disposition : la licence

d'office (LO). La LO est un mécanisme prévu de longue date à l'article L 613-16 du Code de la propriété intellectuelle en France et ultérieurement intégré aux accords de l'Organisation Mondiale du Commerce². C'est un acte de la puissance publique qui met entre parenthèses la protection accordée par le brevet pour donner un cadre légal à la commercialisation de versions génériques (produites localement ou importées) contre versement de royalties au détenteur du brevet. Il est déclenché pour des motifs de santé publique, en particulier lorsque « *un prix anormalement élevé* » ne permet pas de soigner tous les malades. Aujourd'hui, nous sommes dans cette situation en France.

Déclencher la LO sur les médicaments à base de sofosbuvir est aujourd'hui le seul moyen d'agir véritablement et efficacement sur le prix des AAD, qui constitue la seule barrière véritable à l'accès universel. En définissant administrativement un prix proche de celui des versions génériques actuellement commercialisées dans le monde, elle présente l'avantage puissant d'introduire un nouveau cadre de référence pour la négociation des prix des autres AAD avec les industriels et renforce ainsi considérablement le pouvoir de l'organisme d'Etat qui est chargé de cette négociation (le Comité Economique des Produits de Santé, CEPS) dans son rapport avec les industriels. C'est le sens de l'expression : « A situation de rupture, décision de rupture ».

² Les Accords sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) de 1994, qui constituent l'un des textes fondamentaux de l'OMC, sanctionnent le brevet comme la norme mondiale pour les médicaments mais prévoient des flexibilités pour échapper à cette contrainte dans des situations de danger pour la santé public (Déclaration de Doha, 2001).

Les propositions de MdM

De nouvelles règles pour le marché du médicament

Au-delà des AAD, l'utilisation de la LO pour le sofosbuvir permettrait au régulateur de donner un signal politique fort aux industriels au regard de leurs pratiques en matière de fixation de prix pour les médicaments innovants, dont ceux à venir en oncologie. En effet, face à une dérive structurelle des prix des médicaments innovants, le régulateur n'a fait qu'adopter des mesures techniques de compensation qui ne sauraient être à la hauteur des réponses attendues : elles agissent à court terme, à la marge et a posteriori, selon un logiciel de régulation daté.

Déclencher la LO sur le sofosbuvir, c'est aussi se doter d'une base politique solide pour ouvrir un débat public et démocratique ayant pour objectif de définir de nouvelles règles adaptées à la rupture technologique et économique que nous vivons avec les médicaments innovants. Cet impératif forme aujourd'hui la contrepartie du consentement à la cotisation sociale et à l'impôt, qui assurent la solvabilité du marché des médicaments.

Si le poste médicament ne représente que 15% des dépenses d'assurance-maladie en France et que sa maîtrise ne saurait suffire, à elle seule, à agir sur le déficit structurel de la branche assurance-maladie de la Sécurité sociale, MdM considère que la logique qui sera choisie pour redéfinir les règles du marché du médicament révélera les orientations politiques plus générales qui sous-tendront, à l'avenir, l'organisation et la pérennisation de notre système de santé solidaire et universel. En ce sens, le prix du médicament est un marqueur politique fort.

★ Respecter les règles du marché des produits de santé

- **Activer le mécanisme de la licence d'office** pour les médicaments à base de sofosbuvir.
- **Agir auprès de l'Office Européen des Brevets** pour faire respecter les règles en matière de brevetabilité définies par la Convention sur le brevet européen de 1973.

★ Réformer les règles du marché des produits de santé

- **Réformer la composition du CEPS** pour renforcer la transparence et la démocratie sanitaire (modification de l'article L. 162-17-3 du code de la sécurité sociale).
- **Initier une conférence nationale de consensus** ayant pour objectif d'aboutir à une révision du mécanisme de fixation du prix des médicaments en introduisant un circuit spécifique pour les médicaments innovants.
- **Ouvrir un chantier juridique visant à conditionner les clauses d'exploitation commerciale** des brevets pharmaceutiques lorsque ces derniers sont le fruit de la recherche fondamentale et appliquée portée au sein des start-ups créées et incubées dans un écosystème où les fonds publics ont joué un rôle déterminant.
- En parallèle à ce chantier juridique, **promouvoir et faire connaître les aménagements existants dans le cadre du droit actuel**, sur le mode des Instituts Carnot (partenariats public-privé dans lequel les acteurs publics et

Résumé

privés décident des clauses d'exploitation commerciale des brevets pharmaceutiques qu'ils détiennent).

- **Positionner la France comme un acteur majeur du système des Nations unies engagé sur le médicament**, en particulier avec un rôle moteur dans :
 - la mise en œuvre effective des recommandations du Panel de haut niveau sur l'accès aux médicaments transmises au

Secrétaire général des Nations unies en septembre 2016

- l'initiation, au sein de l'OMC, d'un nouveau cycle de négociations pour réformer les ADPIC dans une perspective visant à revenir à la période ante 1995 où le brevet pharmaceutique ne constituait pas la norme juridique unique pour l'exploitation commerciale des médicaments princeps.

“ Une société protectrice de la santé, c'est aussi une société qui fait respecter les règles du jeu et qui n'a pas peur de les modifier lorsqu'elles sont mauvaises pour la santé ”

Une situation de rupture

L'arrivée des nouveaux médicaments contre le virus de l'hépatite C, les antiviraux à action directe (AAD), a constitué en 2014 une rupture, à plus d'un titre³. **En premier lieu, le monde a connu une révolution thérapeutique** : cette nouvelle classe de médicaments permet non seulement de guérir, mais elle est beaucoup plus facile et plus sûre d'utilisation et plus rapide à agir que les classes thérapeutiques précédentes – sous réserve bien sûr de l'évolution de ces médicaments en vie réelle. Cela signifie que, aujourd'hui, nous pouvons sérieusement envisager l'éradication d'une épidémie qui concerne près de 100 millions de personnes dans le monde et 200 000 en France.

Mais les AAD révèlent une autre rupture : les prix demandés par les industriels pour commercialiser ces AAD atteignent des niveaux exorbitants que les pays jusqu'ici considérés comme riches – et donc sans problématique de barrière financière dans l'accès aux soins – ne peuvent pas absorber. Le premier de ces AAD mis sur le marché, le sofosbuvir, a été commercialisé par la compagnie Gilead sous le nom de marque Sovaldi® aux Etats-Unis en décembre 2013, puis en Europe au cours de l'année 2014 – en France suite à un arrêté de mise sur le marché du ministère de la Santé en date du 20 novembre 2014. Le prix d'entrée sur le marché américain pour la cure standard de trois mois était de 67 000 euros (au taux de change de l'époque, avec un prix nominal de 84 000 dollars US) et de 41 000 euros en France ; chez nos voisins européens les plus proches, le prix se situait dans la plus grande partie des cas dans une fourchette de 40 000 à 50 000 euros. Dans les pays d'Europe où les dépenses relatives aux prestations d'assurance-maladie sont socialisées – dont le médicament – la charge financière associée à ces prix exigés par les industriels est prise en charge par la ressource publique alimentée par la cotisation sociale et/ou la fiscalité selon les modèles propres à chaque pays. En France plus spécifiquement, les AAD sont pris en charge à 100% par le biais du régime des Affections de Longue Durée (ALD). Depuis le Sovaldi®, d'autres AAD ont été introduits sur le marché français ; les prescripteurs adaptent bien évidemment le choix thérapeutique et la posologie à la situation de chaque patient, et il est admis que le prix public moyen d'une prise en charge standard avec des AAD est d'environ 50 000 euros⁴. Avec une hypothèse de remise commerciale par les laboratoires de 23%⁵, le prix réellement supporté par l'Assurance-maladie serait donc de 38 500 euros. Bien évidemment, une simple multiplication du nombre de patients concernés par le prix de la cure par patients (7,7 milliards d'euros) conduit à des niveaux de dépense insoutenables par les

³ Une première génération d'AAD avait été utilisée dès 2011, le bocéprévir et le télaprévir, mais dont l'efficacité était bien inférieure à la génération arrivée en 2014, n'agissant pas sur tous les génotypes et présentant de multiples effets secondaires et interactions médicamenteuses ; Ils ne sont donc pas comparables avec ceux introduits en 2014, qui est l'année de la véritable rupture thérapeutique.

⁴ Récemment, des accords de prix entre le CEPS et les industriels MSD (Zepatier®) en décembre 2016 et Abbvie (Viekirax® et Exviera®) en janvier 2017 ont permis d'agir à la baisse sur le prix moyen de la prise en charge, mais uniquement pour les génotypes 1 et 4 (cibles de ces trois médicaments), avec des prix faciaux s'échelonnant de 26 432 à 28 732 euros la cure standard de 12 semaines.

⁵ Ce taux moyen de remise est utilisé par une équipe de l'OMS dans le cadre d'une étude comparée des prix des AAD dans les pays de l'OCDE. « Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis », Swathi Iyengar *et al.*, PLOS Medicine | DOI:10.1371/journal.pmed.1002032 May 31, 2016.

systèmes de santé solidaires qui caractérisent l'histoire de la protection sociale en Europe et en France⁶.

La limitation financière a donc conduit la quasi-totalité des régulateurs et payeurs des pays de l'OCDE à définir des mesures de restriction dans l'accès à ces thérapies innovantes contre l'hépatite C. **Il s'agit de la troisième rupture, qui consiste à ébrécher le principe de l'universalité de notre assurance-maladie** tel qu'il est défini par l'article L.111-2-1 du Code de la sécurité sociale. Dans les faits, les décisions administratives du ministère de la Santé ouvrant la voie à la prescription des AAD à l'hôpital ont initialement restreint leur accès aux malades les plus sévèrement atteints ou bien, quel que soit le stade de gravité, à des patients présentant des facteurs de vulnérabilité (comme par exemple une co-infection par le VIH) – et ce en dépit du fait que les recommandations d'experts encourageaient un accès à toutes les personnes infectées à la fois pour un bénéfice individuel (la guérison, mais aussi la diminution du risque de survenue d'un cancer du foie une fois l'hépatite C guérie) et pour un bénéfice collectif (la suppression du « réservoir viral » et donc des risques de contaminations ultérieures)⁷. Techniquement, les arrêtés de mise sur le marché définissent des scores cliniques, des génotypes, des pathologies associées ou des facteurs de vulnérabilité comme condition obligatoire de la prise en charge ; dit autrement, les patients ne correspondant pas à ces critères sont purement et simplement exclus. Jamais dans l'histoire française depuis 1945 la sélection des patients n'avait été organisée administrativement et explicitement. Dans des pays comme le Royaume Uni, les mesures de restriction sont encore plus drastiques. Saisie par les ministres de la Santé du G8 en septembre 2016 pour formuler des recommandations relatives au prix des médicaments innovants, l'OCDE a publié en janvier 2017 un premier rapport d'étape dans lequel elle expose que « *Les nouveaux traitements contre l'hépatite C, qui sont très efficaces, sont inabordable pour de nombreux potentiels bénéficiaires dans la quasi-totalité des pays de l'OCDE en raison de leur impact budgétaire élevé* »⁸.

Quatrième rupture : pour la première fois nous disposons de preuves objectives et incontestables sur le paradigme économique véritablement à l'œuvre dans l'industrie du médicament. Jusqu'alors, le débat public sur le prix du médicament était souvent réduit à une confrontation d'arguments d'autorité de part et d'autre. Ce débat était structuré à partir d'oppositions binaires de type « La R&D, cela coûte cher ce qui justifie des prix élevés » *versus* « La recherche publique joue un rôle important et n'est pas valorisée ni rétribuée » - débat dont l'acte de naissance peut être daté de la première publication en 1979, par le Tufts Center, d'une étude sur le coût moyen de la R&D ; depuis cette date, le Tufts Center actualise régulièrement ce chiffre qui est devenu une sorte de « chiffre magique » incessamment cité par les industriels et repris sans être questionné par la plupart des

⁶ Avant la commercialisation des AAD, des prix élevés existaient déjà sur certains médicaments, mais qui concernaient des maladies orphelines – c'est-à-dire avec un nombre très limité de patients ; la charge financière associée à la prise en charge de ces patients était donc limitée par un effet volume ; ce qui change avec les AAD, c'est le nombre important de patients à traiter, qui démultiplie l'effet prix-volume.

⁷ Un an et demi plus tard, en juin 2016, le ministère de la Santé a levé le critère de sévérité de la maladie pour certains patients : populations les plus vulnérables, comme les usagers de drogues et les personnes incarcérées ; patients infectés par le génotype 3 (rappel : il existe 6 génotypes différents) ; etc. Puis, avec la négociation du prix final de trois AAD fin 2016 et début 2017, le critère de sévérité a été levé pour tous les patients de génotypes 1 et 4. Il existe donc toujours des restrictions d'accès pour les génotypes 2, 5 et 6.

⁸ New Health Technologies. Managing Access, Value and Sustainability, OCDE, Paris, janvier 2017.

médias et analystes du marché des médicaments⁹. L'impact du prix du Sovaldi® sur le budget fédéral des prisons américaines (qui concentrent une proportion importante des malades de l'hépatite C en raison de la politique d'incarcération massive des usagers de drogues dans ce pays) a conduit la Commission des finances du Sénat américain à décider d'une commission d'enquête pour comprendre comment le prix avait été fixé par l'industriel. Initiée en juillet 2014 par les sénateurs Grassley et Wyden, l'investigation a permis d'avoir accès aux documents stratégiques internes de l'industriel, qui sont habituellement protégés par le secret des affaires mais que les pouvoirs d'investigation du Sénat américain peuvent lever. Le rapport d'enquête publié en décembre 2015 apporte ainsi au débat public des pièces essentielles qui permettent d'objectiver la logique à l'œuvre dans la stratégie de fixation du prix du Sovaldi® par Gilead¹⁰. L'enquête démontre ainsi clairement que le seul critère ayant concouru à la fixation du prix demandé par l'industriel est la recherche de la capacité maximale du payeur –privé aux USA et public dans les pays d'Europe – à accepter et absorber la dépense. L'industriel a ainsi testé, auprès de différentes parties concernées (payeurs bien sûr, mais aussi professionnels de santé, associations, experts en charge des recommandations de prise en charge, etc.), des hypothèses de prix en cherchant à déterminer, pour chaque cible, le seuil qu'il convenait de ne pas dépasser au risque de déclencher des réactions trop négatives en termes de restrictions inacceptables dans l'accès aux soins ou de protestations. C'est ainsi que l'industriel a défini, au terme de ce processus que d'aucuns qualifient « d'études d'élasticité de prix », le montant de 84 000 dollars pour la cure standard. Les considérations en matière de coûts réels de production, de dépenses de R&D, de frais de commercialisation et d'impôts ne sont même plus avancées pour justifier le prix¹¹. Par ailleurs, les comptes publiés par l'industriel dans le cadre des obligations de publicité imposées par la Commission américaine de sécurité des opérations en bourse permettent d'obtenir les données financières. Nous constatons ainsi que depuis la commercialisation du Sovaldi et du second AAD de Gilead à base de sofosbuvir, la marge nette après impôt est passée de 27% en 2012 et 2013 à 50% en moyenne sur la période 2014- 2016 qui correspond à la commercialisation

⁹ Créé en 1976, le Center for the Study of Drug Development se présente comme un organisme de recherche indépendant et joue de la caution du campus de l'université de Tufts, Boston (Massachusetts) qui l'héberge mais dont il est totalement déconnecté. Le Tufts Centre produit ses études sur la base des données fournies par les industriels, qui en assurent par ailleurs une grande partie des frais de fonctionnement. Le chiffre inaugural de 1979 posait 54 millions de dollars de l'époque pour arriver, en 2005, à un montant moyen de 1,2 milliards de dollars – estimation révisée en novembre 2014 et intégrant les coûts de R&D pour les médicaments biotechnologique, portant le montant moyen à 2,87 milliards de dollars. Depuis, l'initiative « Des médicaments pour les maladies négligées » (DNDI) créée en 2003 par MSF a permis de fournir d'autres montants, fruits de dix années de processus de R&D pour la mise au point de nouveaux traitements destinés aux maladies négligées (maladie du sommeil, leishmaniose, etc.), et dont les niveaux sont bien moindres que ceux du Tufts Center : 100 à 150 millions d'euros pour le développement d'un nouveau médicament, montant incluant les sommes dépensées pour l'ensemble des molécules qui n'ont pas tenu leurs promesses afin d'arriver au médicament final (http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/DNDI_Modelpaper_2013.pdf). Malheureusement, ces chiffres n'ont pas la même puissance dans les relais d'opinion...

¹⁰ « The Price of Sovaldi and Its Impact on the US Health Care System », Committee on Finance, US Senate, December 2015. Voir en particulier Section 3, pages 29 à 78. <https://www.finance.senate.gov/ranking-members-news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug>

¹¹ Par ailleurs, il est intéressant de rappeler que la start up Pharmasset, qui avait commencé à développer le médicament et que Gilead a rachetée en janvier 2012, travaillait sur une hypothèse de prix de commercialisation à 36 000 dollars la cure standard. Ce prix intégrait bien évidemment toutes les charges relatives au sofosbuvir (production, R&D, commercialisation) et une marge nette. La différence de 48 000 dollars entre le prix défini par Pharmasset et celui demandé par Gilead ne vient donc nourrir que la marge de l'industriel.

des AAD, avec un profit net total cumulé de 43,7 milliards de dollars sur la même période. La commercialisation du Sovaldi® puis des autres médicaments de Gilead à base de sofosbuvir (Harvoni® et Epclusa®¹²) est associée à un modèle économique qui est en dehors des normes de référence du secteur – habitué jusqu’alors à des taux de marge nette plus proche de 20-25%. Au pic de la commercialisation des AAD à la fin de l’année 2015, le chiffre d’affaires de l’industriel avait été multiplié par trois et ses profits nets par six en comparaison des résultats de l’année 2013. Pour mémoire, les dépenses de R&D associées à ces deux médicaments telles que mises à jour par la commission d’enquête du Sénat américain sont de 0,8 milliard de dollars dans l’hypothèse la plus extensive. Sur la même période, le marché européen a représenté 18% du chiffre d’affaire des AAD réalisé par l’industriel. Cette logique de fixation du prix répond aussi à une évolution majeure du secteur de l’industrie pharmaceutique prégnante depuis les années deux mille et que, là encore, Gilead a particulièrement mise en lumière : l’outsourcing de la R&D, les industriels ne réalisant que les dernières phases de développement des médicaments ; le prix de cet outsourcing est de plus en plus cher, les industriels entrant dans une concurrence féroce pour obtenir à prix d’or des start-ups propriétaires des brevets prometteurs. Dans le cas de Gilead, l’opération de rachat de la start up Pharmasset, concrétisée en janvier 2012, a coûté 11 milliards de dollars. Ce nouveau modèle, qui révèle une financiarisation intense du secteur pharmaceutique, porte intrinsèquement une logique extrêmement inflationniste sur le coût du capital – et met de fait en danger l’ensemble du secteur à moyen et long terme¹³.

L’industriel a pu exiger de tels prix, dont nous connaissons maintenant la logique, parce qu’il était en position de force dans son dialogue avec le régulateur du marché des produits de santé en raison du monopole conféré par le brevet sur le Sovaldi®. Or, ***cinquième et dernière rupture, l’industriel n’a pas respecté les règles en matière de brevet.*** L’Accord sur les Aspects des Droits de Propriété

¹² AMM accordées par la Commission européenne respectivement en novembre 2014 et en juillet 2016.

¹³ Les déboires de Sanofi dans la course au rachat de biotechs qui possèdent des brevets, démarche qui constitue aujourd’hui les relais de croissance pour les industriels du médicament, illustrent ces difficultés. Le groupe français n’a en effet pas pu monter les enchères face à ses concurrents américains dans deux opérations récentes : en août 2016 pour le rachat de la biotech californienne Medivation spécialisée dans les nouveaux anticancéreux et obtenue par Pfizer pour 14 milliards de dollars et en janvier 2017 pour le rachat de la biotech suisse Activon, spécialiste de l’hypertension pulmonaire, acquise par Johnson & Johnson pour 30 milliards de dollars. La dernière opération de ce type réussie par Sanofi date de 2011 avec le rachat de la biotech américaine Genzyme pour 20 milliards de dollars. L’augmentation conséquente du ticket moyen d’entrée pour prendre le contrôle des brevets des start-ups révèle une logique inflationniste inquiétante – à commencer pour les propres intérêts des industriels du médicament, dont seuls ceux qui peuvent dégager des liquidités suffisantes se chiffrant en dizaines de milliards d’euros pourront effectivement avoir un accès aux précieux sésames que constituent les brevets. Cette logique inflationniste est démultipliée par un effet pervers de la course de vitesse engagée dans l’obtention des brevets : les dossiers de demande de brevet sont remplis de plus en plus vite, exposant ainsi leurs détenteurs à un risque élevé de contentieux, soit parce qu’ils ne respectent pas les procédures de brevetabilité comme le soulignent les oppositions aux brevets (exemple : l’opposition de MdM contre le brevet prodrug du Sovaldi) ; soit parce qu’ils sont plus féroce ment challengés par les industriels concurrents qui sont eux aussi engagés dans la course à la priorité (exemple : le contentieux entre Gilead et Idenix/Merck sur une infraction aux droits revendiqués de Idenix sur un brevet associé au sofosbuvir – ce contentieux a été jugé en première instance par un tribunal américain le 5 décembre 2016, qui a condamné Gilead à verser un dédommagement de 2,45 milliards de dollars à Idenix). Dans tous les cas, cela se traduit par la nécessité, pour les industriels, de dégager des liquidités importantes à la fois pour permettre les opérations de rachat des start-ups et pour faire face aux pénalités et amendes générées par les contentieux, augmentant d’autant les provisions pour risques ; dans son rapport annuel pour l’année 2016, Gilead estime ainsi que la fourchette haute pour la provision du risque lié au contentieux avec Idenix est de 8,5 milliards de dollars.

Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC, accords constitutifs de l'OMC en 1994) définit trois critères de brevetabilité (la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle) et a imposé le brevet pharmaceutique à tous les membres de l'OMC¹⁴ ; aux termes de cet accord, il appartient aux institutions étatiques de chaque pays (les offices nationaux des brevets) d'interpréter ces critères et de vérifier la compliance à ces critères dans les dossiers de demande de brevet déposés par les industriels. Certains offices nationaux ont effectivement considéré que le dossier présenté par Gilead ne respectait pas les critères de brevetabilité : l'Office indien des brevets avait initialement refusé d'accorder une protection à Gilead¹⁵, l'Égypte a refusé d'accorder un brevet et la Chine a rejeté le brevet. Dans le même temps, l'Office européen des brevets (OEB), institué par la Convention sur le brevet européen (CBE) de 1973 instruisait la demande de Gilead déposée en 2008¹⁶ et a décidé d'accorder le brevet en juin 2014. C'est bien sûr en s'appuyant sur ce brevet que l'industriel a obtenu, par les agences nationales de fixation du prix du médicament dans les pays européens adhérents à la CBE, les prix mentionnés précédemment - en novembre 2014 pour la France. Or, une action initiée par MdM en février 2015 auprès de l'OEB et contestant le dossier de l'industriel s'est conclue en première instance en octobre 2016 par une décision de l'OEB statuant que le médicament sofosbuvir, défini par sa formule stéréochimique, n'était pas protégé par le brevet. Les revendications de l'industriel pour obtenir ces prix exorbitants dans les pays européens reposaient donc sur un médicament qui n'aurait pas dû être protégé... En parallèle, les pays n'ayant pas accordé de brevet à l'industriel ont pu produire ou importer des versions génériques avec la même efficacité thérapeutique pour quelques centaines d'euros le prix de la cure standard de trois mois.

¹⁴ Le brevet pharmaceutique, qui était la norme dans les pays du Nord depuis la fin des années 1950, est ainsi devenu une norme mondiale ; les critères des ADPIC sont ceux qui étaient utilisés dans les législations nationales sur les brevets dans les pays du Nord, comme la France dans sa loi sur le brevet du 2 janvier 1968.

¹⁵ L'Office indien des brevets a opéré, ultérieurement, un revirement en raison d'une pression forte des États-Unis. Le Département du Commerce de l'administration Obama avait en effet placé l'Inde dans la liste des « pays étrangers prioritaires » faisant l'objet d'une surveillance rapprochée au motif de « pratiques, politiques et lois graves et flagrantes » en matière de propriété intellectuelle qui nuisent aux intérêts des produits américains. Cette surveillance est réalisée par la section spéciale 301 du département du Commerce, qui publie un rapport annuel. Dans le rapport annuel publié en avril 2016, le chapitre sur l'Inde dénonçait explicitement l'interprétation laxiste par les autorités indiennes des critères de brevetabilité en matière de produits pharmaceutiques ("The pharmaceutical industry in particular faces a host of challenges related to Intellectual Property Rights. These include irregularities in the application of Section 3(d) of India's Patents Act", Special 301 Report, 2016, p. 39 <https://ustr.gov/sites/default/files/USTR-2016-Special-301-Report.pdf>). Le rapport du Panel de haut niveau sur l'accès aux médicaments remis au Secrétaire général des Nations unies en septembre 2016 est venu confirmer, à l'échelle mondiale, l'existence de ces pressions économiques et politiques fortes, essentiellement en provenance des États-Unis et de l'Union européenne (<http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>, voir section 2.4, « Limitations to the use of TRIPS flexibilities, pages 24 et suivantes).

¹⁶ En 2008, c'est Pharmasset qui effectue la demande, la start-up étant subrogée dans ses droits par Gilead après le rachat.

A situation de rupture, action de rupture

Ces éléments de rupture ont conduit MdM à s'engager pleinement dans la question du prix du médicament comme un des enjeux majeurs de notre système de santé. La motivation de MdM est double :

1. **Répondre immédiatement aux obstacles à l'accès aux traitements** pour les malades de l'hépatite C en France tout en proposant des solutions pour préserver les comptes sociaux.
2. Au-delà du cas singulier de l'hépatite C, **donner un signal politique** fort annonçant une modification des règles du marché des produits de santé, en particulier pour les innovations thérapeutiques de rupture.

En effet, les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux font l'objet d'un marché, mais ce marché est atypique, et ce pour deux raisons :

- Les médicaments ne sont pas des biens de consommation courante ; c'est pour cela que des règles de sécurité sanitaire, de mesure de l'efficacité thérapeutique et de bonnes pratiques d'utilisation sont nécessaires pour protéger la santé des populations (qui, rappelons-le, est une mission régaliennne définie par l'alinéa 11 du Préambule de la Constitution).
- La solvabilité de ce marché est essentiellement assurée par la ressource publique, alimentée par la cotisation sociale et l'impôt¹⁷ ; il est dès lors naturel que l'Etat et les organismes payeurs administrent le prix du médicament.

C'est en ce double sens que l'Etat est un régulateur. Dès lors, le régulateur et le producteur (les industriels) sont les deux acteurs de ce marché. L'action de MdM vise à mettre en tension ces deux acteurs et à poser la question des règles du marché.

Dans le cas de l'hépatite C, les règles utilisées par le régulateur n'ont pas été suffisantes pour permettre un accès universel aux AAD à des niveaux de prix soutenables pour l'Assurance-maladie. Or, le régulateur se refuse toujours à utiliser la règle la plus forte qu'il a à sa disposition : la licence d'office. La licence d'office est un mécanisme prévu de longue date au Code de la propriété intellectuelle en France. La licence d'office pour le médicament a en effet été instituée en France par la loi du 2 janvier 1968 tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention. Cette loi intégrait les brevets pharmaceutiques dans le droit commun des brevets¹⁸. Pour

¹⁷ En France, seulement 7% du marché de l'industrie pharmaceutique est réalisé hors Assurance-maladie obligatoire (les médicaments non remboursables).

¹⁸ Accessoirement, cette loi de 1968 permet de rappeler que, pendant plus d'un siècle, les médicaments n'ont pas été protégés par le brevet. Les révolutionnaires français avaient en effet créé le brevet en 1791 – comme une déclinaison d'un des principes sacrés de la Constituante, le droit de propriété privée – sans distinction aucune pour toutes les inventions. Mais des conflits concernant les « compositions pharmaceutiques » avaient rapidement surgi, conduisant dès 1810 à instituer la possibilité pour l'Etat de racheter les inventions pour les mettre librement à disposition des pharmaciens (décret sur « les remèdes secrets ») ; en 1844, le législateur tranche définitivement et exclut « les compositions pharmaceutiques et remède de toute espèce » du régime des brevets (article 3 de la loi du 5 juillet 1844). Avec le développement de l'industrie chimique, puis plus spécifiquement de l'industrie du médicament, la pression grandira pour que les pouvoirs publics français réintègrent, selon des modalités spécifiques, le médicament dans le système des brevets en 1959 (ordonnance du 8 février 1959 sur le « brevet spécial pharmaceutique », qui définit déjà un mécanisme de suspension de

justement éviter des abus associés aux positions de monopole conférées par la détention d'un brevet, le législateur avait explicitement prévu une dérogation pour le médicament, au motif de l'intérêt de la santé publique : l'article 37 de la loi de 1968 définit la licence d'office, article codifié dans le Code de la Propriété Intellectuelle (article L-613-16). Ce type de dérogation sera ultérieurement intégré aux ADPIC. Il s'agit de mettre entre parenthèses la protection accordée par le brevet pour donner un cadre légal à la commercialisation de versions génériques (produites localement ou importées) contre versement de royalties au détenteur du brevet. Le déclenchement de ce dispositif est associé à la notion d'intérêt public.

La licence d'office (LO) est un acte de la puissance publique, c'est-à-dire déclenché par un gouvernement, qui permet de mettre sous licence l'exploitation d'un brevet lorsque l'intérêt public le justifie – la notion d'intérêt public concernant généralement les domaines de la défense nationale, de l'économie nationale ou de la santé publique¹⁹. Pour ce qui concerne la santé publique, l'article L613-16 du CPI définit très clairement les conditions d'utilisation en France :

« Si l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, le ministre chargé de la propriété industrielle peut, sur la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre par arrêté au régime de la licence d'office, dans les conditions prévues à l'article L. 613-17, tout brevet délivré pour :

- a) Un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic in vitro, un produit thérapeutique annexe ;*
- b) Leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit ;*
- c) Une méthode de diagnostic ex vivo.*

*Les brevets de ces produits, procédés ou méthodes de diagnostic ne peuvent être soumis au régime de la licence d'office dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des **prix anormalement élevés**, ou lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique ou*

l'exclusivité du médicament « *chaque fois que l'intérêt de la santé publique l'exige* ». Pasteur a donc pu inventer ses vaccins sans bénéficier du régime des brevets !

¹⁹ La licence d'office (« ex officio license », ou encore « government use of patent for non commercial purpose », « Crown use » pour nos amis britanniques, etc.) est une modalité spécifique d'un principe dérogatoire plus général connu sous le nom de « licence obligatoire » (« compulsory license »). Les licences obligatoires peuvent être décidées par une autorité administrative ou une cour de justice lorsque l'invention protégée par un brevet n'est pas exploitée par son propriétaire ou pas produite en quantités suffisantes (ce qui est contraire à l'esprit du système de la brevetabilité, qui a vocation à assurer la mise à disposition de l'invention au plus grand nombre) ; une licence obligatoire peut ainsi être demandée par un industriel concurrent qui voudra exploiter une invention protégée pour la commercialiser sur un marché ; ce type de licence a déjà été utilisé, y compris dans les pays du Nord. Un exemple récent d'utilisation de ce dispositif pour un médicament a été fourni par une décision de l'Office allemand des brevets en août 2016 : le laboratoire japonais Shionogi détenait un brevet sur un antiviral VIH mais ne le commercialisait pas en Allemagne ; son concurrent Merck qui avait une molécule de même type et souhaitait la commercialiser a demandé à l'Office allemand des brevets de lui accorder une licence. Prévue dans les ADPIC, la licence obligatoire peut aussi être utilisée par un gouvernement, pour un motif d'intérêt public, si un accord n'est pas trouvé avec le détenteur du brevet. La licence d'office, elle, ne peut être uniquement déclenchée que par la puissance publique et uniquement dans un but non lucratif (« non commercial purpose »), sans obligation de trouver au préalable un accord avec le détenteur du brevet. Dans les deux cas (licence obligatoire, licence d'office), une indemnité doit être versée au détenteur du brevet.

constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou juridictionnelle devenue définitive. »

Le critère de « prix anormalement élevé » défini par la loi est manifestement rempli et donne une base juridique solide pour déclencher le mécanisme de la LO. MdM demande l'application immédiate du dispositif, c'est-à-dire la publication d'un arrêté ministériel qui, selon les termes de l'article L 613-17 du CPI, permettra d'accorder à un industriel une licence d'exploitation pour la commercialisation du sofosbuvir à un prix acceptable pour l'Assurance-maladie. Cette mesure se justifie d'autant plus que le producteur n'a pas respecté les règles du brevet, comme a pu le démontrer MdM. Enfin, elle est sans risque pour la santé de nos concitoyens car il existe des versions génériques de qualité pour ce traitement²⁰. Rappelons à toutes fins utiles que la compagnie Gilead n'a pas d'unités de production en France.

Dans une décision récente en date du 8 février 2017 sur les obligations vaccinales, le Conseil d'Etat a enjoint la ministre des Affaires sociales et de la Santé à prendre des mesures, dont la demande de licence d'office, pour garantir la disponibilité d'un vaccin répondant à ces obligations ; ce faisant, la plus haute instance administrative du pays a clairement signifié que la licence d'office était tout sauf un « instrument juridique faible » - qualification régulièrement avancée par la ministre et le gouvernement pour refuser de l'utiliser, sans en étayer les considérants²¹.

La LO constitue aujourd'hui le seul moyen d'agir véritablement et efficacement sur le prix des AAD, qui constitue la seule barrière véritable à l'accès universel. En définissant administrativement, pour le sofosbuvir, un prix proche de celui des versions génériques actuellement commercialisées dans le monde, elle présente l'avantage puissant d'introduire un nouveau cadre de référence pour la négociation des prix des autres AAD avec les industriels ayant demandé une AMM et renforce ainsi considérablement le pouvoir du CEPS dans son rapport avec les industriels²².

Au-delà des AAD, l'utilisation de la LO pour le sofosbuvir permet au régulateur de donner un signal politique fort aux industriels au regard de leurs pratiques en matière de fixation de prix pour les médicaments innovants.

²⁰ Versions utilisées par de nombreux pays dans le monde pour soigner leur population ; elles font par ailleurs l'objet de présentations dans les conférences scientifiques. Voir par exemple l'étude Redemtion-1 présentée au congrès de l'EASL en avril 2016 : J. Freeman et al. « High Sustained Virological Response Rates Using Generic Direct Antiviral Treatment for Hepatitis C ».

²¹ Dans une décision en date du 8 février 2017, le Conseil d'Etat a recommandé à la ministre de la Santé d'utiliser la licence d'office comme l'une des mesures permettant de se mettre en conformité avec les obligations vaccinales (affaire n° 397151). Nous imaginons mal la plus haute instance administrative française conseiller au gouvernement l'utilisation d'un instrument juridique faible...

²² La mesure de la licence d'office repose sur une base légale forte, rappelée par le Conseil d'Etat dans sa décision du 8 février 2017. Elle exonère de fait l'Etat de ses obligations conventionnelles avec les industriels telles que matérialisées dans l'accord-cadre signé entre le CEPS et le LEEM. Rappelons que cet accord prévoit une « garantie de prix européen » (en fait une disposition obligeant que le prix négocié en France pour les médicaments à ASMR 1 à 3 s'inscrive dans une fourchette de prix définie par les prix pour le même médicament dans quatre pays voisins : Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne). Or le seul AAD ayant une ASMR entre 1 et 3 est le sofosbuvir – car, logiquement, c'est le premier à avoir été commercialisé. Les autres AAD ont un bon service médical rendu mais apportent une amélioration plus faible au regard du standard thérapeutique créé par le sofosbuvir. Ils ont de fait une ASMR IV et ne bénéficient donc pas de la garantie de prix européen. Ce qui renforce l'intérêt de fixer une baisse forte du prix des médicaments à base de sofosbuvir pour créer une nouvelle référence en France.

C'est le sens de l'expression : « A situation de rupture, décision de rupture ». En effet, les difficultés majeures que nous avons constatées dans le processus de mise sur le marché des AAD préfigurent celles qui se produiront pour les médicaments dits innovants – c'est-à-dire les médicaments à forte amélioration du service médical rendu. Parmi ce type de médicaments figurent les nouveaux traitements en oncologie. Les premiers d'entre eux utilisés par notre système de santé – en ATU ou dans le cadre d'une AMM – révèlent des niveaux de prix encore plus conséquents que ceux des AAD contre le VHC. Or, jusqu'à maintenant, en raison des niveaux de prix exigés par les industriels, notre système de santé n'a pas su garantir l'accès universel pour 200 000 personnes infectées chroniques par le VHC en France ; comment le pourra-t-il dans le cas du cancer, lorsque l'on sait que l'incidence annuelle est de près de 400 000 personnes et que 3 millions de malades du cancer vivent dans notre pays (dont 1,2 million en traitement actif, les autres en suivi post-traitement)²³ ?

Voilà pourquoi une LO sur les médicaments à base de sofosbuvir constituera un « signal politique fort » : le régulateur dit clairement aux industriels qu'il redéfinit les règles du marché. Il se dote ainsi d'une base solide pour ouvrir un débat public et démocratique sur la définition de ces nouvelles règles. Le fait qu'une telle mesure ne puisse être uniquement déclenchée que par l'exécutif (c'est-à-dire le politique) donne beaucoup plus de poids à la décision qu'une simple mesure administrative comme la fixation unilatérale du prix. La fixation unilatérale du prix est de la compétence d'une autorité administrative placée sous la responsabilité essentiellement des ministères de la santé et de l'économie, des finances et du budget : le Comité Economique des Produits de santé (CEPS). L'article L 162-16-4 du Code de la Sécurité sociale prévoit que, à défaut d'accord avec l'industriel à l'issue d'une négociation conventionnelle, le CEPS peut fixer unilatéralement le prix d'un médicament. Dans le passé, le CEPS a effectivement, marginalement, utilisé cette mesure administrative, mais s'est à chaque fois exposé à un contentieux fort au motif d'excès de pouvoir. En effet, les décisions du CEPS de fixation unilatérale du prix d'un médicament ont le caractère de décisions administratives et sont, à ce titre, susceptibles de faire l'objet d'un recours pour excès de pouvoir devant la juridiction administrative compétente ; de fait, la jurisprudence du Conseil d'Etat est venue régulièrement conforter que ce risque juridique était réel, condamnant l'Etat à verser des indemnités²⁴. Certes, la LFSS 2017 est venue renforcer les conditions d'utilisation de cette mesure par le CEPS, mais elle ne change en rien son caractère administratif – et donc son risque de contentieux.

²³ Les traitements en immunothérapie pour le mélanome métastaté en fournissent un bon exemple et avaient d'ailleurs conduit la Société américaine d'oncologie (ASCO) à programmer en plénière d'ouverture de son congrès en 2015, pour la première fois, une intervention centrée sur les prix exorbitants des médicaments anticancéreux pointant très clairement l'impossibilité de supporter financièrement la dépense. Cette intervention de L. Stalz a été reprise sous forme d'éditorial publié dans JAMA janvier 2016 (« Perspectives on Cost and Value in Cancer Care », *JAMA Oncol.* 2016;2(1):19-21. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4191). Sur la base du prix aux Etats-Unis, Stalz avance un prix de 1 million de dollars pour le traitement annuel avec Keytruda® (avec une recommandation de 10mg/kg, 26 prises par an pour un patient de 75 kg). Le prix définitif du Keytruda® en France a été fixé le 5 janvier 2017 sur la base de 1 583,50 euros HT les 50 mg ; avec une recommandation EMA de 2 mg/kg, le coût HT du traitement annuel en France serait ainsi de 62 000 euros HT (plus de 300 000 euros avec une recommandation à 10 mg).

²⁴ L'exposé des motifs proposant au Parlement une réforme des conditions de la fixation unilatérale du prix dans le cadre du PLFSS 2017 rappelle que : « Sur l'année 2016, le bilan des annulations contentieuses liées au défaut de base légale de certaines décisions du CEPS s'élève à 40M€ ».

De nouvelles règles pour le marché du médicament

Le cas d'école des AAD a montré que notre système de santé n'était plus adapté pour d'une part affronter, dans le cadre de la négociation, la logique économique révélée par la stratégie de fixation du prix du Sovaldi, d'autre part pour absorber les augmentations conséquentes de prix qu'elles entraînent. Certes, dans une perspective de grandes masses, l'enveloppe « médicaments » est contenue depuis quelques années aux alentours de 15% des dépenses d'assurance-maladie²⁵. Mais cette vision photographique annuelle dans le cadre d'une approche charges et produits de l'assurance-maladie cache une dynamique inquiétante au sein de cette enveloppe sur plusieurs années. D'un côté, le poids des dépenses relatives aux médicaments peu ou pas innovants – les médicaments à ASMR 4 et 5, qui représentent plus de 80% des molécules mises sur le marché – diminue, tandis que, d'un autre côté, les dépenses relatives aux médicaments innovants – ceux à ASMR 1 à 3 – augmentent. Le CEPS dispose en effet de marges et outils réglementaires pour agir en faveur d'une baisse des prix des médicaments à ASMR 5²⁶ (alors qu'il n'en a quasiment pas pour les ASMR 1-3 et se retrouve dans un rapport très défavorable avec les industriels détenteurs des brevets pour cette catégorie de médicaments – comme l'a de nouveau révélé la commercialisation des AAD). Le CEPS ne manque d'ailleurs pas de souligner son efficacité en matière de médicaments à faible amélioration du service médical rendu. Ce discours fait écho à celui du LEEM qui n'a de cesse d'expliquer qu'il supporte la moitié des économies sur les dépenses de santé²⁷. Les deux discours contribuent à entretenir un sentiment fallacieux de sécurisation de la dépense du médicament²⁸. Jusqu'ici, les réductions de dépenses obtenues grâce à la stratégie de rabotage sur les prix des médicaments à faible ASMR ont effectivement permis de compenser en grande partie les surcoûts générés par les prix de vente des médicaments innovants. Mais d'une part il n'y a plus grand chose à « raboter », d'autre part le poids des copeaux obtenus jusqu'à maintenant ne saurait alléger, quand on le retire du plateau de la balance des dépenses de médicaments, la charge des poutres innovantes que l'on ajoute. Et c'est d'ailleurs pour cette raison que le gouvernement et le législateur ont introduit des mesures de régulation complémentaires à celles utilisées par le CEPS : les clauses de sauvegarde, introduites dans les LFSS. La première, de portée générale, a été introduite dans la LFSS 1999 et est connue sous le nom de « taux L » ou « mécanisme L » : au-delà d'un certain seuil de remboursement par l'assurance-maladie (montant L), le payeur demande une contribution sur le

²⁵ Il s'agit des médicaments remboursables par l'Assurance-maladie, c'est-à-dire ceux qui sont délivrés sur ordonnance en pharmacie d'officine et les médicaments prescrits à l'hôpital et rétrocédés pour des soins ambulatoires. Le montant total était de 25,4 milliards en 2015 et de 25,3 milliards en 2014.

²⁶ Article R. 163-5 du code de la sécurité sociale : les médicaments d'ASMR V ne sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables que s'ils permettent de faire des économies dans le coût du traitement considéré. Selon le CEPS, ces économies sont de l'ordre de 5 à 10% par rapport au prix des médicaments comparables.

²⁷ Depuis plusieurs années, le gouvernement s'est fixé pour objectif la stabilité du poste médicament dans les dépenses d'assurance-maladie ; cette volonté politique se traduit tous les ans, à l'occasion du vote de la LFSS, dans l'Objectif national de dépenses d'assurance-maladie (ONDAM), qui fait porter la moitié des économies réalisées dans les dépenses d'assurance-maladie sur le poste médicament ; de fait, depuis 5 ans, c'est en moyenne 1 milliard d'euros qui sont ainsi économisés – les économies portant essentiellement sur les médicaments à faible ASMR. Cette réalité budgétaire entretient la vision court-termiste de la maîtrise des dépenses de médicaments...

²⁸ Fallacieux car, de fait, alors que le poste médicament baissait régulièrement depuis plusieurs années dans l'ONDAM, il a augmenté de 2% dans l'ONDAM 2015, en grande partie en raison des médicaments innovants.

chiffre d'affaires des entreprises, en prenant en compte un taux de croissance du chiffre d'affaires et en appliquant des taux progressifs de contribution. Le principe de cette mesure de portée généraliste a inspiré l'adoption d'une clause de sauvegarde spécifique pour les AAD contre l'hépatite C – le régulateur étant dans l'incapacité de maîtriser la dépense ; il s'agit du « taux W », introduit par la LFSS 2015 votée en décembre 2014 pour une période transitoire jusqu'en 2016 et reconduite depuis²⁹. Nous sommes un peu dans une logique où l'on agit quand le mal est fait, où l'on tente de cautériser la plaie sans avoir pu l'empêcher de survenir...

Pourtant, les inquiétudes pour l'avenir sont largement partagées, à l'instar de celles du payeur. Dans son rapport charges-produits relatif à l'année 2014, la Commission des Comptes de la Sécurité sociale établissait clairement que les dépenses d'assurance-maladie cette année-là étaient « tirées à la hausse » par le « choc » des dépenses relatives au traitement de l'hépatite C³⁰. Face à une dérive structurelle des prix du médicament, le régulateur n'a, jusqu'à maintenant, que su ou voulu adopter des mesures techniques de court terme qui ne sauraient être à la hauteur des réponses attendues. Elles agissent à la marge mais ne peuvent pas résoudre fondamentalement le nœud du problème. Elles relèvent d'un logiciel de régulation daté qui n'est plus adapté à une rupture technologique et économique.

Outre le payeur, de nombreux autres acteurs s'interrogent sur les règles du marché des produits de santé : les parlementaires, le Conseil Economique Social et Environnemental, la Cour des Comptes, etc. Tous acteurs qui ont demandé à rencontrer MdM pour mieux connaître notre diagnostic et entendre nos propositions.

²⁹ Pour l'année 2014, le seuil de déclenchement de la contribution était fixé à 450 millions d'euros (mesure rétroactive), à 700 millions d'euros en 2015 et 2016 ; il a été fixé à 600 millions pour 2017.

³⁰ Les AAD contre le VHC sont des « médicaments rétrocédés », c'est-à-dire qu'ils sont prescrits et délivrés à l'hôpital pour des soins ambulatoires dans le cadre de certaines pathologies après avis de l'ANSM ; la charge financière de ces traitements n'est pas imputée sur le budget des hôpitaux mais supportée par l'Assurance-maladie. En 2014, la facture des médicaments rétrocédés a été de 2,9 milliards d'euros pour l'Assurance-maladie, montant en augmentation de 80% par rapport à l'année précédente en raison de la prise en charge des AAD (qui ont représenté près de la moitié des remboursements des médicaments en rétrocession).

Les propositions de MdM

Si le poste médicament ne représente que 15% des dépenses d'assurance-maladie en France et que sa maîtrise ne saurait suffire, à elle seule, à agir sur le déficit structurel de la branche assurance-maladie de la Sécurité sociale, MdM considère que la logique qui sera choisie pour redéfinir les règles du marché du médicament révélera les orientations politiques plus générales qui sous-tendront, à l'avenir, l'organisation et la pérennisation de notre système de santé solidaire et universel. En ce sens, le prix du médicament est un marqueur politique fort.

C'est pourquoi MdM formule des propositions pour d'une part renforcer, à court terme, le respect de règles existantes ; d'autre part, à horizon plus large, réformer ces règles. Dans les deux cas, il s'agit de propositions ayant vocation à répondre structurellement aux ruptures diagnostiquées précédemment. En prenant des mesures fortes relatives à la régulation du marché des produits de santé, la France, cinquième marché mondial du médicament, pourrait ainsi créer un socle de légitimité pour ouvrir un débat plus large que celui de notre cadre national, en particulier sur le territoire de l'Union européenne et sur celui couvert par la Convention sur le brevet européen, mais aussi au sein du système des Nations unies en tant que membre permanent du Conseil de sécurité.

Les propositions suivantes s'adressent à l'exécutif (candidats à l'élection présidentielle) et au législateur (candidats aux élections législatives). Elles sont soit des mesures effectives que les pouvoirs publics peuvent adopter, soit des initiatives politiques visant à modifier les termes du débat en matière de politique du médicament.

Respecter les règles du marché des produits de santé

- Immédiatement : activer le mécanisme de la **licence d'office** pour les médicaments à base de sofosbuvir et assurer la dissémination de la méthode au sein des instances de l'Union européenne³¹ et de l'OCDE.
- Immédiatement : convoquer le représentant de la France au conseil d'administration de l'**Office Européen des Brevets** pour lui donner une feuille de route sur la nécessaire démarche à entamer au sein de l'institution de façon à assurer une réelle compliance aux règles en matière de brevetabilité posées par la Convention sur le brevet européen de 1973³² ; cette feuille de route devra intégrer les éléments de la nécessaire réforme du fonctionnement des examinateurs de l'OEB et de la redevabilité de l'OEB auprès des Etats membres à la convention. En parallèle, la France informera les 37 autres pays signataires de sa volonté de remettre l'OEB sur les rails du bon fonctionnement et du respect des règles de droit.

³¹ Saisine de la présidence du Conseil pour inscription à l'ordre du jour visant à saisir la Commission (DG Commerce) à des fins de promouvoir auprès des Etats membres une incitation à l'utilisation du dispositif de la LO.

³² En 2015, sur les 3 713 décisions prononcées par la division opposition de l'OEB, 31% des brevets en cause ont été révoqués et 38% ont été amendés ; cela signifie que pour plus des deux tiers des brevets contestés, il y avait un problème de compliance aux règles de la brevetabilité.

Réformer les règles du marché des produits de santé

- A l'occasion du PLFSS 2018, amender l'article L. 162-17-3 définissant la **composition du CEPS** en vue d'intégrer parmi les membres avec voix délibérative des représentants des usagers du système de santé et des organisations de la société civile de lutte contre les inégalités de santé ainsi que des parlementaires mandatés par les commissions des affaires sociales des deux assemblées ; ce travail parlementaire devra être suivi après le vote de la loi d'un travail réglementaire pour préciser les nouvelles règles de fonctionnement (début 2018). Selon MdM, qui s'appuie sur les expériences en vigueur dans d'autres pays, cette ouverture dans la composition du CEPS, qualifiée de « transparence » dans le langage courant, est associée à un impact positif sur la régulation des prix. Ce faisant, cette réforme permettrait à notre système de santé d'introduire, dans le mécanisme de fixation du prix du médicament, les principes de la démocratie sanitaire tels que définis dans la loi de mars 2002 et qui en sont aujourd'hui absents.
- Dès la rentrée 2017, initier une **conférence nationale de consensus** ayant pour objectif d'aboutir à une révision du mécanisme de fixation du prix des médicaments dans la perspective d'introduire deux modalités : un premier mécanisme pour les médicaments à ASMR 4 à 5 qui devrait s'inspirer du mécanisme actuel en vigueur pour tous les médicaments ; un second mécanisme pour les médicaments à ASMR 1 à 3 qui devrait être créé de toutes pièces avec l'objectif de doter le régulateur-payeur de moyens efficaces pour répondre de manière structurelle à la situation de rupture évoquée précédemment³³. Ce **nouveau mécanisme de fixation du prix pour les médicaments innovants** devra intégrer des règles pour la fixation des indemnités des médicaments en ATU³⁴. Cette initiative relève d'un chantier présidentiel et son pilotage devrait intégrer : les représentants des décideurs actuels (exécutif, CNAMTS, législateur), des instances d'expertise (dont la Commission des comptes de la Sécurité sociale et le Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance-maladie), les acteurs actuels du circuit du médicament (volet régulateur : ANSM, HAS, CEPS ; volet industriels : LEEM) ; des usagers du système de santé ; des sociétés savantes et d'expertise (en particulier en oncologie) ; des organisations de la société civile de lutte contre les inégalités économiques et sociales de santé ; des instances de contrôle et de sanction (Cour des Comptes, IGAS, IGF) ; des co-gestionnaires de la CNAMTS (syndicats de travailleurs et d'employeurs) ; des instances d'éthique et ordinales (CCNE, CNCNH, Conseil National de l'ordre des Médecins, Conseil National des Pharmaciens). Les travaux de cette conférence nationale de consensus devraient faire l'objet d'un premier point d'étape lors des débats

³³ Sans préjuger d'une évolution des critères d'efficacité thérapeutique qui est proposée par certains acteurs et sur lesquels reposent aujourd'hui à la fois l'éligibilité à la prise en charge par l'Assurance-maladie et la fixation du prix ; si ces critères étaient effectivement modifiés, les deux mécanismes proposés les prendraient en compte pour définir les groupes de médicaments concernés.

³⁴ Aujourd'hui, il n'existe aucun encadrement pour le prix des médicaments utilisés en ATU (seulement des mécanismes de rétrocession une fois le prix d'AMM définitivement fixé, et, depuis la LFSS de 2017, un système d'enveloppe maximale qui accélère la rétrocession). L'industriel est totalement libre d'exiger le montant qu'il souhaite (c'est pourquoi on appelle ce montant une « indemnité », par opposition aux prix qui est administré et fixé suite à une négociation). Cette pratique induit des effets extrêmement pervers dans le niveau des prix : l'indemnité fixe en effet une barrière d'entrée sur le marché, qui servira de référence ultérieurement dans le cadre de la négociation entre le CEPS et l'industriel. Or, comme l'industriel est totalement libre de fixer cette indemnité, c'est donc lui seul qui définit la référence pour la négociation... Le bénéfice thérapeutique individuel de l'ATU pour les patients, élément positif, ne doit pas être utilisé pour entretenir une logique de prix crantés.

parlementaires relatifs au PLFSS 2018. Le PLFSS 2019 pourrait constituer l'horizon temporel de la fin des travaux de la conférence de consensus et de l'adoption de la réforme. Au travers de ce processus, il s'agit bien de définir un nouveau pacte social sur le médicament, dans la logique conventionnelle et de négociation qui est celle de la France ; en cas de non-respect des règles de ce nouveau pacte, les pouvoirs publics disposeront toujours de la licence d'office comme instrument de sanction.

- Mettre en place un chantier juridique visant à conditionner les **clauses d'exploitation commerciale des brevets pharmaceutiques** lorsque ces derniers sont le fruit de la recherche portée au sein des start-ups créées et incubées dans un écosystème où les **fonds publics** ont joué un rôle déterminant. Par rôle déterminant, nous entendons les fonds publics affectés (i) à la formation des étudiants-chercheurs et à la rémunération des enseignants-chercheurs qui se sont ultérieurement constitués en start-up ; au financement des incubateurs ou aux subventions d'investissement et d'exploitation affectées aux start-ups. Juridiquement, dans le cadre des règles de droit actuelles en matière de propriété privée et de propriété intellectuelle (droit national et ADPIC), ce chantier pourrait par exemple viser à doter le droit des sociétés d'un nouveau statut juridique rendant obligatoire la participation de l'Etat dans le capital des start-ups répondant aux critères précédents, avec des droits associés aux parts sociales détenues par l'Etat lui permettant d'imposer des clauses d'exploitation commerciale. Cette mesure est rendue particulièrement nécessaire pour permettre au régulateur du marché de jouer son rôle dans un environnement où la propriété intellectuelle sanctionnant la recherche dans le cadre des produits de santé et des dispositifs médicaux est devenue un enjeu majeur de la spéculation financière. Eu égard à la complexité des principes constitutionnels et juridiques, il est proposé de placer le pilotage de ce chantier sous la co-responsabilité d'anciens membres du Conseil constitutionnel et du Conseil d'Etat et d'adjoindre des représentants de l'enseignement supérieur et de la recherche. Le principe politique majeur de cette mesure repose sur la contrepartie et la redevabilité des fonds publics. Ce chantier suppose de mettre en œuvre une procédure comptable effective de suivi analytique des dépenses de l'Etat et des collectivités en matière de R&D.
- En parallèle à ce chantier juridique, promouvoir et faire connaître les alternatives existant dans le droit actuel, sur le mode des Instituts Carnot. Il s'agit de **partenariats public-privé** dans lequel les acteurs publics et privés décident librement des règles d'exploitation commerciale des brevets pharmaceutiques qu'ils détiennent.
- Demander au futur chef de l'Etat d'adresser lors de son discours en AG des **Nations unies** en septembre 2017 une demande de résolution visant à mettre en œuvre de façon effective les recommandations contenues dans le rapport du Panel de haut niveau sur l'accès aux médicaments transmis au Secrétaire général des Nations unies en septembre 2016³⁵ ; en amont, saisir immédiatement notre ambassadeur aux Nations unies afin qu'il intègre ce projet de résolution en priorité de son agenda diplomatique.
- Enfin, avec un horizon plus lointain, demander à la France d'initier, au sein de l'**OMC**, un nouveau cycle de négociations pour réformer les ADPIC dans une perspective visant à revenir à la période ante 1995 où le brevet pharmaceutique ne constituait pas la norme juridique unique pour l'exploitation commerciale des médicaments princeps.

³⁵ Ce rapport incite explicitement les Etats à utiliser les mécanismes dérogatoires à la propriété intellectuelle portant sur le médicament, tels qu'ils sont prévus dans les ADPIC, dont les dispositifs de licences obligatoires.

En revanche, MdM est très sceptique sur la pertinence de proposer des mesures visant à instituer une centrale d'achat européenne permettant de « pooler » les commandes des pays membres et d'avoir une négociation unique avec l'industriel ; si ce type de mécanisme peut agir à la marge au bénéfice d'une baisse de prix (en utilisant un effet volume classique pour obtenir un prix moins élevé), il ne saurait apporter de solution structurelle à la rémunération des innovations de rupture dans le médicament, car il ne questionne pas la logique économique à l'œuvre dans la fixation des prix ; pire encore, cette mesure pourrait s'avérer contre-productive sur le moyen et le long terme car elle donne le signal aux industriels que les régulateurs du marché des médicaments en Europe – qui en sont aussi les payeurs au regard d'un modèle partagé de socialisation de la dépense pharmaceutique dans nos pays – ne questionneront pas cette logique.

Sur la dimension européenne, MdM va promouvoir ses mesures de régulation et de réforme dans chaque espace politique national au travers de son réseau européen présent dans 8 autres pays de l'UE et en Suisse.

“ Une société protectrice de la santé, c'est aussi une société qui fait respecter les règles du jeu et qui n'a pas peur de les modifier lorsqu'elles sont mauvaises pour la santé ”